

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE

N° 43

DE

LA CRÉATININE

ET DE

SON ÉLIMINATION

THÈSE

Présentée et publiquement soutenue à la Faculté de Médecine de Montpellier

Le 20 Juin 1891

PAR

Joseph MOITESSIER

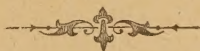
Né à Montpellier, le 13 septembre 1866

LICENCIÉ ES-SCIENCES PHYSIQUES

PRÉPARATEUR DE CHIMIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE

CHARGÉ DES FONCTIONS DE CHEF DES TRAVAUX DE CHIMIE

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine



MONTPELLIER

IMPRIMERIE GUSTAVE FIRMIN ET MONTANE

3, Place de la Mairie, 3

1891

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. CASTAN (✱) DOYEN
BERTIN-SANS. ASSESSEUR

Professeurs

Médecine légale et toxicologie.	MM. JAUMES.
Clinique chirurgicale.	DUBRUEIL (✱).
Chimie médicale et Pharmacie	ENGEL.
— VILLE (Ch. de c.)	
Hygiène.	BERTIN-SANS.
Clinique médicale	CASTAN (✱).
Clinique médicale	GRASSET.
Physiologie.	LANNEGRACE.
— HÉDON (Ch. d. c.)	
Clinique chirurgicale.	TEDENAT.
Clinique obstétric. et gynécol.	GRYNFELTT.
Anatomie pathologique et histologie	KIENER (✱).
Thérapeutique et matière médicale.	HAMELIN (✱).
Anatomie.	PAULET (O. ✱ ✱).
Pathologie interne.	CARRIEU.
Clinique des maladies mentales et nerv.	MAIRET.
Physique médicale.	IMBERT
Botanique et hist. nat. méd.	GRANEL.
Pathologie externe (Ch. d. c.)	ESTOR.
Opérations et appareils (Ch. d. c.)	FORGUE.
Doyen honoraire : M. BENOIT (O. ✱ ✱).	
Profess. honor. : M. DUPRÉ (O. ✱ C. ✱).	

Chargés de Cours complémentaires

Clinique annexe des mal. des vieillards.	MM. REGIMBEAU ✱, ag.
Histologie.	BLAISE, agrégé.
Clinique annexe des maladies des enfants.	BAUMEL, agrégé.
Clinique annexe ophtalmologique.	TRUC, agrégé.
Accouchements.	GERBAUD, agrégé.
Clinique ann. des mal. syphil. et cutanées	BROUSSE, agrégé.

Agrégés en exercice

MM. DE GIRARD	MM. VILLE	MM. BROUSSE
SERRE	FORGUE	SARDA
REGIMBEAU (✱)	TRUC	ESTOR
BLAISE	GERBAUD	HÉDON
BAUMEL	GILIS	LECERCLE

MM. GOT, *secrétaire*.

F.-J. BLAISE, *secrétaire honoraire*.

Examineurs de la Thèse

MM. MAIRET, <i>président</i> .	MM. HÉDON, <i>agrégé</i> .
VILLE, <i>chargé de cours</i> .	DE GIRARD, <i>agrégé</i> .

La Faculté de Médecine de Montpellier déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs; qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MÉMOIRE VÉNÉRÉE DE MON PÈRE

Albert MOITESSIER

PROFESSEUR DE PHYSIQUE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MONTPELLIER

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

A la mémoire de ma Mère et de ma Sœur

A mes Frères et Sœur

A ma Tante L. MOITESSIER

A tous mes Parents

A TOUS MES AMIS

J. MOITESSIER.

A MON EXCELLENT MAITRE
Monsieur le Professeur ENGEL

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

Hommage de reconnaissance.

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
Monsieur le Professeur MAIRET

A Monsieur le Docteur VILLE

PROFESSEUR-AGRÉGÉ, CHARGÉ DE COURS

A TOUS MES MAITRES

J. MOITESSIER.

AVANT-PROPOS

En suivant les travaux qui paraissent tous les jours sur les variations apportées par des causes diverses dans l'élimination des substances azotées par l'urine, on remarque qu'il est presque toujours question de l'urée et de l'acide urique, bien rarement de la créatinine, de la xanthine, etc... Cependant la créatinine est un des matériaux constants de l'urine, ses variations sont assez étendues à l'état physiologique et surtout dans divers états pathologiques, et les travaux récents montrent l'importance que prennent dans les maladies la production et l'accumulation des matières dites extractives dont la créatinine constitue la majeure partie. On trouve en moyenne dans l'urine deux ou trois fois plus de créatinine que d'acide urique ; mais, tandis que l'excrétion d'une quantité exagérée de cette dernière substance se révèle par les dépôts qui apparaissent dans l'urine, la créatinine, dont la solubilité est beaucoup plus grande, reste toujours dissoute même dans les urines très concentrées et après leur refroidissement ; ses plus grandes variations passent donc inaperçues et ne peuvent être révélées que par l'analyse chimique. Malheureusement, les procédés cliniques indiqués jusqu'ici ne donnent que des résultats tout à fait incertains, ainsi que nous le mon-

trerons dans le courant de ce travail ; quant au dosage précis de la créatinine, il comporte des manipulations longues et délicates. C'est pour cette raison que nous n'avons pu aborder qu'un des côtés de la question si controversée de l'élimination de la créatinine. Nous nous estimerons heureux si les résultats de ce modeste travail font faire un pas de plus à nos connaissances sur ce sujet intéressant.

Nous avons fait précéder nos recherches personnelles de l'étude chimique et biologique de la créatinine.

Avant d'aborder notre sujet, nous tenons à remercier Monsieur le professeur Mairet d'avoir bien voulu accepter la présidence de notre thèse.

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DE
LA CRÉATININE
ET DE
SON ÉLIMINATION

PREMIÈRE PARTIE

ÉTUDE DE LA CRÉATININE

HISTORIQUE. — PROPRIÉTÉS PHYSIQUES. — CONSTITUTION. — PROPRIÉTÉS
CHIMIQUES. — RÉACTIONS. — PRÉPARATION ET EXTRACTION DE L'URINE.
— PROCÉDÉS DE DOSAGE. — ÉLIMINATION. — RÔLE PHYSIOLOGIQUE.

La créatinine a été découverte en 1847 par Liebig, en faisant agir l'acide chlorhydrique sur la créatine. Plus tard, ce chimiste trouva de la créatinine et de la créatine dans le précipité cristallin, que Heintz, puis Pettenkofer avaient obtenu en traitant par du chlorure de zinc de l'urine de chien concentrée par évaporation. Pettenkofer trouva ensuite la créatinine dans l'urine de l'homme, Sokoloff dans celle du veau, Robin et Verdeil dans celle du cheval, du porc et du mouton. La créatinine se rencontre également, mais en très petite quantité, dans

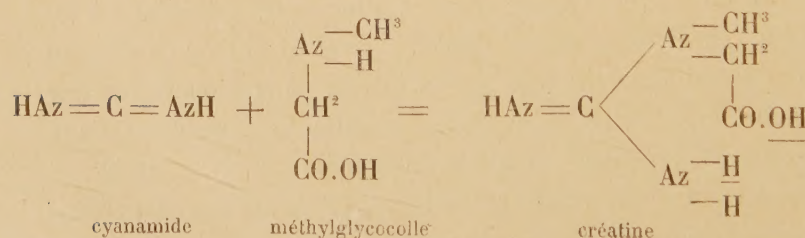
le sang (Verdeil et Marcet), dans les sérosités, dans le liquide amniotique (Scherer), dans le lait (Weyl) et dans le muscle. Toutefois, la présence de cette substance dans ces différentes parties de l'économie animale a été niée par certains auteurs ; d'après eux, la créatinine trouvée s'est formée pendant les opérations chimiques aux dépens d'une partie de la créatine contenue dans les matières analysées.

PROPRIÉTÉS PHYSIQUES

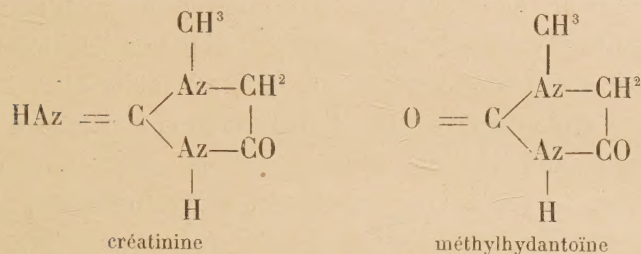
La créatinine pure est un corps bien cristallisé en prismes incolores appartenant au système clinorhombique. Elle se dissout à froid dans 11,5 parties d'eau et dans 100 parties d'alcool ; elle est plus soluble à chaud dans ces deux liquides ; l'éther n'en dissout que de très petites quantités. Elle est sans influence sur la lumière polarisée. Sa saveur est caustique, comme celle de l'ammoniaque.

CONSTITUTION DE LA CRÉATININE

La créatinine dérive par perte d'une molécule d'eau de la créatine, qui a pu être préparée par synthèse, en appliquant le procédé indiqué par Strecker à propos de la glycocyamine. Wohlfard a pu en effet unir la cyanamide au méthylglycocolle et obtenir ainsi une guanidine substituée, qui n'est autre chose que la créatine.



En enlevant une molécule d'eau à la créatine, on obtient la créatinine, qui nous apparaît donc comme un anhydride interne de la méthylglycoeyamine.



Il est intéressant de rapprocher la formule de la créatinine de celle de la méthylhydantoïne ou méthylglycolurée, qui ne diffère de la précédente que par la substitution d'un atome d'oxygène au groupement bivalent AzH.

PROPRIÉTÉS CHIMIQUES

La créatinine a une réaction alcaline au papier de tournesol, elle forme avec les acides des combinaisons parfaitement cristallisées, et déplace l'ammoniaque des sels ammoniacaux : aussi tous les auteurs regardent-ils la créatinine comme une base forte, la plus puissante de l'économie animale. Toutefois, d'après Salkowski (1), la créatinine ne bleuirait faiblement le papier de tournesol que grâce à des impuretés ; elle ne neutraliserait aucun acide, car l'addition à sa solution de quelques gouttes d'un acide étendu détermine une réaction acide. Cet auteur reconnaît cependant à la créatinine la propriété de déplacer une certaine quantité d'ammoniaque des sels ammoniacaux.

(1) *Zeitschrift f. physiolog. Chemie*, 4, 133. — 12, 211-215.

Une solution aqueuse de créatinine additionnée de soude ou de potasse donne rapidement à chaud, lentement à froid, de la créatine par perte d'une molécule d'eau.

Inversement, si on chauffe une solution de créatine avec un acide fort (1), tel que l'acide chlorhydrique ou l'acide sulfurique, on obtient de la créatinine, qui se combine alors à une partie de l'acide employé. Une transformation partielle a également lieu par l'ébullition prolongée d'une solution aqueuse de créatine. Ces faits nous expliquent l'incertitude des dosages ou des recherches de créatinine en présence de créatine.

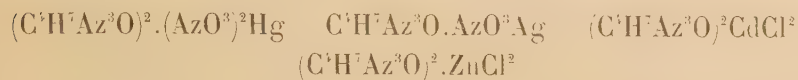
La créatinine forme avec les acides des combinaisons solubles dans l'eau et facilement cristallisables.

Le chlorhydrate de créatinine $C^4H^7Az^3O.HCl$, l'iodhydrate $C^4H^7Az^3O.HI$, le sulfate $(C^4H^7Az^3O)^2SO^4H^2$ et l'azotate $C^4H^7Az^3O.AzO^3H$ sont les sels les mieux connus; ils sont tous plus ou moins solubles dans l'eau et dans l'alcool. On remarquera qu'ils résultent de l'union d'une ou deux molécules de créatinine à une molécule d'acide, sans élimination d'eau, comme cela a lieu pour les sels ammoniacaux.

Certains sels de créatinine forment des sels doubles en se combinant à des sels métalliques: on a pu obtenir le chloroplatinate de créatinine et le chlorure de zinc et de créatinine $(C^4H^7Az^3O.HCl)ZnCl^2$ en traitant la solution chlorhydrique du composé $(C^4H^7Az^3O)^2ZnCl^2$ par l'acétate de sodium. Jaffé a également préparé le picrate double de créatinine et de potasse, ainsi que le picrate de créatinine.

(1) Nous avons également observé que l'acide lactique étendu opère lentement à 38° la transformation de créatine en créatinine. (Voyez page 29.)

La créatinine donne également des combinaisons cristallines avec divers sels métalliques, tels que l'azotate mercurique, l'azotate d'argent, le chlorure de cadmium, le chlorure de zinc



La dernière de ces combinaisons est des plus importantes pour la recherche et le dosage de la créatinine, à cause de sa faible solubilité dans l'eau, et de son insolubilité dans l'alcool absolu. Elle est désignée, à tort selon nous, sous le nom de chlorure double de zinc et de créatinine : on voit en effet à la seule inspection de sa formule que cette combinaison est un composé double de créatinine et de chlorure de zinc (1) et non un sel double. Ce composé s'obtient en ajoutant à une solution de créatinine une solution concentrée de chlorure de zinc ; sa forme cristalline varie avec les conditions dans lesquelles il prend naissance ; quand les cristaux se sont formés lentement, ils sont nettement prismatiques ; si au contraire leur production a été rapide, ils se présentent sous forme de fines aiguilles groupées en rosettes ou en houppes ; le chlorure double de zinc et de créatinine formé en ajoutant à l'extrait alcoolique de l'urine une solution alcoolique de chlorure de zinc a toujours l'aspect d'une poudre blanc jaunâtre, formée de globules microscopiques à contour net, et dans lesquels on peut, à l'aide d'un fort grossissement, découvrir des cannelures, indices d'une structure cristalline. La dissolution de cette poudre dans de

(1) Pour éviter les confusions, nous adoptons dans le courant de ce travail la dénomination généralement adoptée de chlorure double de zinc et de créatinine pour le composé



l'eau donne par évaporation, des formes cristallines très nettes.

Worm Müller (1) a montré que la créatinine absolument pure ne possède pas la propriété de dissoudre l'oxyde cuivrique en solution alcaline.

La créatinine réduit l'oxyde cuivrique en solution alcaline ; la réduction commence lentement entre 60° et 70° ; elle n'est complète que vers 90°-100°, et cela seulement après quelques minutes. Le pouvoir réducteur est faible, car une molécule de créatinine ne réduit à la température de l'ébullition que 0,75 molécule d'oxyde cuivrique.

Par contre, la créatinine possède la propriété de pouvoir maintenir en solution l'oxyde cuivreux formé par d'autres substances réductrices (sucre) (2).

L'hypobromite de sodium décompose complètement à froid une solution de créatinine (3), dont tout l'azote se dégage. Ce fait est important à connaître, car lorsqu'on dose l'urée dans

(1) *Pfluger's. Archiv. f. d. ges. Physiologie*, 27.

(2) D'après W. Müller, la précipitation ou la solution de l'oxyde cuivreux déjà formé dépend des proportions relatives de sucre, de cuivre et de créatinine. L'auteur conseille de modifier la réaction de Trommer de la façon suivante, pour rechercher des traces de sucre dans l'urine :

A 5 cc. d'urine on ajoute 2 à 3 cc. de potasse normale et de 1 à 3 cc. de sulfate de cuivre à 2,5 0/0 ; on chauffe pendant une demi-heure à 70°. Il se forme sûrement un précipité d'hydrate cuivreux pour une proportion de sucre de 0,025 0/0. La réaction est assez sensible pour que l'absence de précipité indique qu'il y a moins de 0,025 0/0 dans l'urine ; mais une précipitation n'indique pas forcément la présence de sucre.

(3) Magnier de Lasource. *Bulletin de la Société chimique*, t. XXI, p. 291.

l'urine par l'hypobromite, au volume d'azote dégagé par l'urée vient s'ajouter l'azote de la créatinine, ainsi que la moitié de l'acide urique. L'erreur due à la créatinine augmente de 0,5 à 1,2 le nombre de grammes d'urée trouvé par 24 heures.

Chauffée pendant 24 heures à 100° dans des tubes fermés, avec une fois et demie son poids de baryte et une quantité d'eau suffisante pour dissoudre le tout à chaud, la créatinine fournit la méthylhydantoïne (1) ou méthylglycolylurée. Il est donc possible que la méthylhydantoïne soit l'un des termes d'oxydation dans la transformation de la créatinine en urée au sein de l'organisme.

En faisant agir l'acide azoteux sur une solution aqueuse de créatinine, Dessaignes (2) a obtenu une base nouvelle à laquelle il avait donné la formule $C^6H^{10}Az^1O^3$. En étudiant de plus près cette réaction, Marcker a montré qu'il se formait deux bases isomères répondant à la formule $C^6H^8Az^1O^3$.

En faisant bouillir une solution de créatinine avec de l'oxyde mercurique, Dessaignes a obtenu de la méthyluramine.

Neubauer a pu obtenir la même transformation de la créatinine à l'aide du permanganate de potasse ; il a observé en même temps la formation d'acide oxalique.

Enfin ce même auteur a préparé l'iodure d'éthylcréatinine en chauffant à 100° en tube scellé pendant plusieurs heures un mélange de créatinine, d'alcool absolu et d'iodure d'éthyle. L'iodure d'éthylcréatinine décomposé par l'oxyde d'argent a fourni l'hydrate d'éthylcréatinine, corps cristallisé avec une molécule d'eau de cristallisation et dont la formule est $C^6H^{12}Az^3O.OH + H^2O$.

(1) Neubauer. *Ann. der Chem. u. Pharm.*, t. CXXXVII, p. 288.

(2) *Compt.-rend. de l'Acad.*, t. XLI, p. 1258.

RÉACTIONS DE LA CRÉATININE

Lorsqu'on traite une solution aqueuse de créatinine moyennement concentrée par une solution concentrée de chlorure de zinc, on obtient le précipité de chlorure double de zinc et de créatinine, qu'on peut caractériser en examinant sa forme cristalline au microscope.

Avec une solution concentrée de nitrate d'argent, il se forme un précipité blanc, formé d'aiguilles cristallines, soluble dans l'eau chaude d'où il se précipite par le refroidissement.

Le sublimé corrosif donne une réaction analogue.

L'azotate mercurique, exempt d'acide azotique libre, donne immédiatement avec une solution concentrée de créatinine un précipité blanc cristallin. Avec une solution étendue, ce précipité apparaît assez rapidement si on ajoute goutte à goutte au mélange une solution de carbonate de soude, jusqu'à ce que le liquide reste trouble ; la combinaison mercurique cristallise en beaux cristaux microscopiques.

L'acide phosphomolybdique donne, dans les solutions de créatinine acidulées par l'acide azotique, un précipité jaune cristallisé, qui apparaît immédiatement dans les solutions à 1/1.000, au bout de quelques jours seulement dans les solutions à 1/5.000 et à 1/10.000 (Kerner).

Maschke (1) a indiqué une réaction très sensible de la créatinine, capable de déceler cette substance dans une solution à

(1) Zeitschrift analyt. Chemie, t. VII, p. 134.

1/10.000. On ajoute à la solution aqueuse froide de créatinine du carbonate de sodium, du sel de Seignette et un peu de sulfate de cuivre. Il se forme, au bout de quelque temps, un précipité blanc, qui est un composé de créatinine et d'oxyde cuivreux. La formation du précipité est plus rapide, si on chauffe le mélange à 50-60° pendant quelques instants.

Weyl (1) a donné le procédé suivant pour la recherche de la créatinine dans l'urine : on ajoute à quelques centimètres cubes d'urine quelques gouttes d'une solution aqueuse très étendue de nitroprussiate de soude, puis, goutte à goutte, un peu de soude caustique en solution aqueuse étendue ; le liquide prend une belle couleur rouge rubis, qui, après quelques minutes, passe au jaune. Cette réaction est également très sensible ; avec 5 cc. d'une solution de créatinine à 1/5.000, la coloration rouge apparaît encore, si toutefois on a employé pour la produire une lessive de soude de densité 1,150 et une solution de nitroprussiate de soude de densité 1,003. La réaction de Weyl, appliquée à l'urine, n'est pas contrariée par la présence simultanée de sucre et d'albumine, mais elle est empêchée par une élévation de température. La créatine pure en solution aqueuse ne donne pas la réaction de Weyl ; mais, comme l'a fait remarquer Le Nobel (2), l'acétone, que l'on rencontre parfois en quantité notable dans l'urine, donne également la belle coloration rouge rubis avec le nitroprussiate de soude et la soude. Si, au contraire, on traite par le nitroprussiate de soude et l'ammoniaque, la créatinine ne donne rien, tandis que l'acétone donne lentement une coloration rouge violet, qui disparaît par la chaleur et reparait par le refroidissement.

(1) Ber. d. chem. Ges. 11, 2. 175.

(2) Ned. Tijdschrift von Geneerkunde, 1883, n° 41, p. 741.

Salkowski a remarqué que si on chauffe avec de l'acide acétique le produit de la réaction de Weyl avec la créatinine, le liquide, qui était jaune, devient vert, puis bleu. Mais Krukenberg (1) a montré que l'ébullition avec l'acide acétique avait seulement pour but de séparer des combinaisons organiques une petite quantité de sels de fer libres, qui donnent du bleu de Prusse avec le ferrocyanure de potassium, formé peu à peu dans la réaction de Weyl.

Enfin, on peut déceler dans l'urine des traces de créatinine par la réaction de Jaffé (2), en ajoutant à l'urine un peu d'acide picrique en solution et quelques gouttes de potasse ou de soude ; il se forme une coloration qui, selon la richesse en créatinine de l'urine essayée, varie du rouge orangé au rouge vif. La réaction est très sensible, elle est encore apparente pour une solution de créatinine à 1/5.000. Les autres éléments de l'urine, l'urée, la créatine et l'acide urique, ne donnent pas à froid la coloration rouge. L'acétone donne, même à froid, une coloration jaune rougeâtre, qu'on ne peut pas confondre avec la couleur intense et franchement rouge que produit la créatinine.

PRÉPARATION DE LA CRÉATININE. — SON EXTRACTION DE L'URINE

On peut préparer la créatinine en déshydratant la créatine obtenue par synthèse ou extraite du suc musculaire. Pour cela, on fait bouillir pendant une demi-heure la créatine avec de l'acide chlorhydrique concentré et on évapore pour chasser HCl. Le chlorhydrate de créatinine traité par l'oxyde de

(1) Verhandlung d. phys. medic., Gesellschaft zu Würzburg.

(2) Zeitschrift, f. physiol. Chemie, 10.

plomb, ainsi que nous l'indiquons plus loin, donne de la créatinine et de l'oxychlorure de plomb.

Un autre procédé consiste à évaporer au bain-marie une solution de 1 partie de créatine dans 73 parties d'eau et 27 parties d'acide sulfurique. Le résidu est repris par l'eau bouillante, il contient du sulfate neutre de créatinine. On traite par du carbonate de baryum qui précipite tout l'acide sulfurique ; la liqueur filtrée et évaporée abandonne des cristaux de créatinine.

On peut aussi extraire la créatinine de l'urine de l'homme, qui peut normalement en contenir jusqu'à 1 gramme par litre, ou encore de l'urine de veau que Sokoloff recommande particulièrement pour l'extraction de cette substance.

Dans le procédé de Maly (1), on évapore au tiers ou au quart plusieurs litres d'urine : après refroidissement, on enlève les sels qui se sont déposés, et on traite le liquide par de l'acétate neutre de plomb en léger excès. On filtre, et on précipite par l'hydrogène sulfuré l'excès de plomb qui se trouve dans la liqueur. On filtre de nouveau ; le filtratum, neutralisé par du carbonate de sodium en léger excès, est traité par une solution concentrée de chlorure mercurique ; il se précipite une combinaison de créatinine et de chlorure mercurique. Le précipité, lavé, est décomposé dans l'eau par un courant d'hydrogène sulfuré. Le liquide filtré, décoloré par le noir animal, donne par évaporation du chlorhydrate de créatinine, qu'on doit encore purifier par plusieurs cristallisations dans l'alcool absolu.

Pour obtenir la créatinine, on décompose le chlorhydrate ainsi obtenu par trois ou quatre fois son poids d'hydrate de plomb pur, fraîchement précipité. On ajoute l'hydrate de plomb par petites portions à la solution aqueuse de chlorhydrate de

(1) Ann. Chem. Pharm. t. CLIX, p. 279.

créatinine bouillante, et on fait bouillir le mélange pendant au moins un quart d'heure (1) ; le chlorure de plomb, qui se forme d'abord, se combine à un excès d'oxyde pour former un oxychlorure de plomb complètement insoluble, la créatinine reste en solution dans le liquide. On l'en retire par évaporation, et on la débarrasse d'une faible quantité de créatine, qui a pu se former au cours des diverses opérations, en la dissolvant dans de l'alcool absolu froid, qui ne dissout pas la créatine. L'évaporation de cette solution alcoolique fournit la créatinine pure.

Le procédé indiqué par Neubauer pour la recherche et le dosage de la créatinine dans l'urine peut également servir à obtenir cette substance. Le chlorure double de zinc et de créatinine obtenu est dissous dans l'eau bouillante (3 p. 100) et décomposé par l'hydrate de plomb. Le liquide filtré, décoloré par le noir animal, donne par évaporation de la créatinine, souillée par un peu de créatine, qu'on purifie en la reprenant par l'alcool absolu à froid.

Il arrive quelquefois que le liquide provenant du traitement du chlorhydrate de créatinine par un excès d'oxyde de plomb, renferme du chlorure de plomb en solution. Des traces de ce sel seront retenues par le noir animal pendant la décoloration, mais si le chlorure de plomb se trouve en quantité notable, il faut employer un grand excès de noir animal, ce qui entraîne une perte de créatinine. Nous conseillons de traiter le liquide par un peu de sulfate de sodium pur en solution ; il se forme par double décomposition du sulfate de plomb et du chlorure de sodium. Par évaporation, on obtiendra de la créatinine, mêlée de ces deux sels et de l'excès de sulfate de sodium employé. L'alcool absolu froid ne dissoudra que la créatinine.

(1) La créatinine se transformerait en créatine par une ébullition trop prolongée avec de l'oxyde de plomb.

DOSAGE DE LA CRÉATININE

La méthode indiquée par Neubauer pour le dosage de la créatinine dans l'urine est longue et délicate ; mais les résultats qu'elle fournit sont très sensiblement exacts. La méthode ayant été déjà contrôlée par divers auteurs, nous nous sommes dispensé d'en vérifier nous-même l'exactitude. Nous nous contenterons de donner ici la façon dont nous l'avons appliquée.

1° *L'urine est débarrassée des phosphates.*—A 200 centimètres cubes d'urine on ajoute un lait de chaux jusqu'à réaction légèrement alcaline, puis une solution de chlorure de calcium (6-7 %), de façon à porter le volume à 250 cc. On filtre seulement une heure après pour que l'acide phosphorique soit complètement précipité. On prélève sur le filtratum 200 cc. qui représentent les $\frac{4}{5}$ de l'urine traitée, soit 160 cc.

2° *L'urine débarrassée des phosphates est évaporée rapidement au bain-marie jusqu'à consistance de sirop très épais.*

3° *L'extrait encore chaud est épuisé par 40 cc. d'alcool à 95°.*

On porte le mélange dans un lieu frais ; au bout de sept à huit heures, quand toutes les substances insolubles dans l'alcool se sont précipitées, on sépare par filtration l'extrait alcoolique de la partie insoluble, qu'on lave sur le filtre avec 15-20 cc. d'alcool à 95° (1). On obtient ainsi 55 à 60 cc. d'un liquide renfermant la créatinine en solution.

(1) Il arrive souvent que l'alcool de lavage, en se mêlant au liquide alcoolique, dont le degré a été légèrement diminué par l'eau de l'extrait, donne un léger précipité ; on dissoudra ce précipité en ajoutant quelques gouttes d'eau.

4° *La solution alcoolique de créatinine est précipitée par 1/2 — 1 cc. d'une solution alcoolique neutre de chlorure de zinc pur, de densité 1,2.*

La formation du précipité blanc jaunâtre de chlorure double de zinc et de créatinine est facilitée par une agitation longue et énergique. On abandonne à la cave pendant trois jours, pour que la précipitation soit aussi complète que possible.

5° *On pèse le précipité de chlorure double de zinc et de créatinine.*

Pour cela, on le recueille sur un filtre préalablement desséché et taré, on le lave avec de l'alcool à 95° froid, jusqu'à ce que l'alcool de lavage ne précipite plus par l'azotate d'argent, on le dessèche pendant une heure à 100° et on le pèse.

Le poids trouvé multiplié par 0,6244 représente la créatinine contenue dans 160 cc. d'urine ; ce même poids multiplié par 0,6244/160 représente la quantité de créatinine par litre.

Pour éviter pendant le cours des opérations la transformation d'une partie de la créatinine en créatine, P. Groccho (1) conseille de conserver l'urine, au fur et à mesure de son émission pendant les vingt-quatre heures, dans un endroit frais, dans la glace même si c'est possible. Si l'urine émise est alcaline, il faut l'acidifier par de l'acide acétique.

On doit éviter, lors de la précipitation des phosphates, d'ajouter un grand excès de chaux ; il faut avant d'évaporer rendre la réaction neutre ou même faiblement acide par l'addition d'acide acétique ; si l'extrait alcoolique était trop coloré, on le décolorerait par le noir animal ; enfin, avant d'ajouter le chlorure de zinc, on doit s'assurer que la réaction n'est pas alcaline, car on obtiendrait alors un précipité d'oxyde de zinc.

(1) *Annali di chimica e di farmacologia*, 1886, p. 211.

Salkowski a fait voir que dans le procédé de Neubauer toute la créatinine n'est pas complètement précipitée à l'état de chlorure double de zinc et de créatinine, et que l'on peut mettre en évidence cette créatinine restant en solution par la réaction de Weyl. D'après cet auteur, on obtiendrait une précipitation beaucoup plus complète en opérant de la façon suivante :

On évapore à feu nu 250cc. d'urine, débarrassée des phosphates, jusqu'à 20cc. On agite avec volume égal d'alcool absolu. Après refroidissement, on porte le volume à 100cc., et on laisse reposer pendant un jour. On prélève 80cc. de la solution, on y ajoute 1cc. de la solution alcoolique de chlorure de zinc de densité 1,2, et on pèse le chlorure double de zinc et de créatinine, formé comme dans le procédé de Neubauer.

Enfin, il faut citer le procédé proposé par MM. Gautrelet et Vieillard pour le dosage de l'urée, de l'acide urique et de la créatinine dans l'urine. Ce procédé est basé sur ce que, en présence d'une solution de sucre (50/0), l'hypobromite de sodium (1) en solution concentrée dégage tout l'azote de l'urée, de l'acide urique et de la créatinine. On détermine par trois essais successifs : 1° le volume d'azote dégagé par 5cc. de l'urine brute à analyser ; 2° le volume de l'azote dégagé par une quantité équivalente d'urine, préalablement débarrassée de créatinine et d'acide urique (et pour cela on ajoute à l'urine du chlorure de zinc en solution à 1/10 et quelques gouttes de soude caustique, puis on filtre) ; 3° le volume de l'azote dégagé par une quantité équivalente d'urine, débarrassée de son acide urique par le sous-acétate de plomb. Étant donné ces 3 volumes,

(1) On obtient la solution concentrée d'hypobromite de sodium en dissolvant 15cc. de brome dans un mélange de 135cc. de lessive de soude à 25° B. et de 50cc. d'eau.

on en déduit par un calcul très simple le volume d'azote à 0° et à 760^{mm}, dégagé respectivement par l'urée, l'acide urique et la créatinine et, par suite, le poids de ces trois substances.

Ce procédé présente de nombreuses imperfections qui le rendent inapplicable, même pour des recherches cliniques. En effet, pour une urine de composition moyenne renfermant 1 gr. de créatinine et 0 gr. 5 d'acide urique par litre, le volume d'azote dégagé par 5cc. d'urine sera théoriquement pour la créatinine 1cc.,475 et pour l'acide urique 0cc.,662 ; or, l'appareil de Gautrelet ne permet d'évaluer le volume gazeux qu'à un dixième de centimètre cube près. L'erreur relative commise sera donc environ de 1/15 dans le premier cas et de 1/7 dans le second, c'est-à-dire que le chiffre trouvé variera entre 1 gr. 033 et 0 gr. 967 pour la créatinine, entre 0 gr. 535 et 0 gr. 465 pour l'acide urique. En second lieu, quand on agite l'urine avec le glucose et l'hypobromite concentré renfermant un excès de soude, il se produit une élévation de température (10 à 15°), qui se communique en partie au volume gazeux à mesurer, et qui entraîne des erreurs dans l'évaluation de ce volume. En outre, si on emploie le sous-acétate de plomb pour précipiter l'acide urique, la créatinine et d'autres matières extractives peuvent être partiellement précipitées, tandis qu'une partie de l'urate de plomb pourra être maintenue en solution par le sous-acétate de plomb en excès ; il faudrait donc employer l'acétate neutre de plomb. Enfin, il est illusoire d'admettre que la créatinine sera immédiatement et complètement précipitée à l'état de chlorure de zinc et de créatinine en ajoutant directement à l'urine une solution aqueuse de chlorure de zinc au 1/10 et quelques gouttes de soude caustique. En voici d'ailleurs la preuve : A 200cc. d'urine renfermant 0 gr. 9872 de créatinine par litre, nous avons ajouté 40cc. (1) d'une solution aqueuse de

(1) Nous nous sommes placé exactement dans les conditions indiquées par MM. Gautrelet et Veillard.

chlorure de zinc à 1/10 et de la soude jusqu'à ce que la réaction devienne neutre ou légèrement alcaline ; nous avons porté le volume à 250cc. par addition de quelques centimètres cubes d'eau. Au bout d'une heure, nous avons séparé par filtration les composés de zinc insolubles formés et nous avons prélevé 200cc. du filtratum, dans lesquels nous avons dosé la créatinine restée en solution. Pour cela, le liquide a été débarrassé de l'excès de chlorure de zinc par un léger excès de carbonate de sodium en solution, ajouté au liquide bouillant ; ce qui a porté le volume à 240cc. Nous avons filtré de nouveau et recueilli 200cc. du liquide filtré, dans lequel nous avons dosé la créatinine par le procédé de Neubauer, après avoir neutralisé le carbonate de sodium par un léger excès d'acide acétique.

L'extrait alcoolique additionné de chlorure de zinc en solution alcoolique a donné par l'agitation un précipité (1) jaunâtre de chlorure double de zinc et de créatinine, qui pesait 0 gr. 491 ; ce qui correspond à 0 gr. 8967 par litre d'urine, car les 200 cc. de liquide analysé par la méthode de Neubauer ne représentaient en réalité que 133 cc. d'urine. On voit donc nettement que le traitement direct de l'urine par le chlorure de zinc n'a précipité qu'une très faible quantité de la créatinine.

Dans un autre essai (2), nous avons employé la solution

(1) Le précipité, examiné au microscope, présentait bien la forme caractéristique de petites sphères jaunâtres accolées les unes aux autres. Dissous dans l'eau et traité à chaud par l'hydrate de plomb, il a fourni un liquide donnant d'une façon très nette les réactions de Weyl et de Jaffé.

(2) Nous lisons, en effet, dans le *Traité d'analyse chimique appliquée à la physiologie et à la pathologie* de Hoppe Seyler, traduit et annoté par Schlagdenhauffen, à la page 379 :

L'uréomètre dont se sert M. Yvon, pour déterminer l'urée contenue

alcoolique de chlorure de zinc de densité 1,2 au lieu de la solution aqueuse au dixième, nous avons agité pendant très longtemps, et le mélange a été abandonné à la cave pendant trois heures. Malgré ce traitement, la quantité de créatinine restée en solution a été trouvée de 0 gr. 735 par litre au lieu de 0 gr. 9872, quantité primitivement contenue dans l'urine.

On ne peut donc rien attendre des procédés de dosage de la créatinine basés sur sa précipitation de l'urine même, à l'état de chlorure double de zinc et de créatinine, du moins dans les conditions où l'on s'est placé jusqu'à présent.

ÉLIMINATION DE LA CRÉATININE

La plus grande partie de la créatine ou de la créatinine contenue dans le sang est normalement éliminée à l'état de créatinine par l'urine. Liebig avait pensé que ce liquide renfermait

dans une urine, peut servir également à apprécier la quantité de créatinine contenue dans ce liquide, car la créatinine de même que l'urée a la propriété de se décomposer en présence de l'hypobromite. Après avoir dosé l'urée à l'aide d'une première expérience, on précipite la créatinine par le chlorure de zinc en solution alcoolique, et l'on opère sur les eaux de lavage qui ne renferment que l'urée et l'acide urique. Connaissant par la première opération le nombre de centimètres cubes d'azote correspondant à la fois à l'urée, à l'acide urique et à la créatinine, et, par la seconde, le volume d'azote provenant de la décomposition de l'urée et de l'acide urique, on obtient par différence l'azote de la créatinine. Il suffit de connaître ensuite le rapport entre une division de l'uréomètre et le poids de créatinine pour pouvoir déterminer la proportion de cette substance contenue dans un volume déterminé d'urine.

Ce procédé donne des résultats complètement faux ; car la solution alcoolique du chlorure de zinc précipite très incomplètement la créatinine, et précipite l'acide urique à l'état d'urate de zinc.

aussi de la créatine, mais Heintz a montré que l'urine fraîche et normale ne renferme que de la créatinine, aux dépens de laquelle peut se former de la créatine dans certaines conditions; le fait a été confirmé par Dessaignes et par Liebig lui-même. La réaction alcaline de l'urine est un des facteurs principaux de cette transformation, que Weyl a démontré de la manière suivante: il a abandonné à elle-même de l'urine alcalinisée par de la soude; au bout de 15 jours, il a pu encore déceler de la créatinine par le nitro-prussiate de sodium et la soude, mais après 25 jours l'urine ne donnait plus la réaction de Weyl; la créatinine s'était transformée en créatine. En effet, en faisant bouillir pendant peu de temps l'urine avec de l'acide sulfurique étendu, l'auteur a pu, à l'aide de sa réaction, montrer que de la créatinine s'était de nouveau formée.

Hoffman a trouvé également de la créatinine dans les fèces, après une alimentation azotée.

La créatinine paraît également s'éliminer par la sueur, d'après S. Capranica (1). L'auteur a obtenu, en plaçant un homme de 30 ans dans une étuve, 450^{cc} de sueur de densité 1,006; il a évaporé cette sueur dans le vide, traité l'extrait par l'alcool absolu, filtré, et évaporé de nouveau. Le résidu ainsi obtenu a donné la réaction de Weyl.

On a aussi trouvé de la créatinine dans le lait de vache.

La quantité de créatinine éliminée par les urines, à l'état de santé, varie pour des individus différents et pour le même individu; elle oscille entre 0^g,585 et 0^g,1510, la moyenne est

(1) *Bulletino della R. Accademia de Roma*, 1882.

de 0^g,990 environ pendant 24 heures. Pour la femme, cette moyenne est un peu plus faible que pour l'homme.

D'après Hoffmann, la créatinine n'apparaît dans l'urine de l'enfant que lorsqu'il commence à prendre une nourriture animale. P. Grocco a pu au contraire trouver de la créatinine dans l'urine des enfants exclusivement nourris avec du lait, et âgés de quelques mois seulement.

Chez le vieillard, on constate une diminution dans la quantité de créatinine éliminée, surtout lorsqu'il a un affaiblissement des fonctions vitales.

L'alimentation a une influence des plus manifestes sur la quantité de créatinine éliminée. Une nourriture exclusivement animale l'augmente, une nourriture absolument végétale la diminue ; mais la suppression complète d'aliments ne fait pas disparaître la créatinine de l'urine, qui en contient alors à peu près autant que pendant une alimentation purement végétale. Il faut donc admettre que l'excès de créatinine due à une alimentation animale est absorbé en nature avec la viande, et rejeté comme impropre à la nutrition du corps humain, tandis que la quantité de créatinine excrétée pendant l'état de jeûne, ou pendant un régime végétal, se forme dans l'organisme même. Pour un individu faisant usage d'une bonne alimentation mixte, la moitié au moins de la créatinine éliminée provient des aliments : cela nous explique les variations constatées dans l'élimination aux divers moments de la journée.

De 8 h. du matin à midi il s'élimine	0 gr. 018	de créatinine par heure
De midi à 8 h. du soir	— 0 023	—
De 8 h. du soir à minuit	— 0 024	—
De minuit à 8 h. du matin	— 0 017	—

Ces déterminations montrent très nettement l'influence des repas sur l'élimination de la créatinine.

ÉLIMINATION DE LA CRÉATININE DANS DIVERS ÉTATS PATHOLOGIQUES

D'une manière générale, tout état fébrile augmente la quantité de créatinine éliminée par les urines. Divers auteurs ont vérifié le fait pour la fièvre typhoïde, la pneumonie, la fièvre intermittente, la fièvre qui accompagne souvent la tuberculose pulmonaire, pour le rhumatisme polyarticulaire aigu, etc... Toutefois, lorsque surviennent certaines complications, la fonction rénale peut être ralentie ou même suspendue, la créatinine s'accumule alors dans le sang et prend une certaine part dans la production des symptômes que l'on observe dans ces cas. Si, en effet, les reins, reprenant leur fonctions, excrètent tout à coup de grandes quantités de matières extractives et en particulier de créatinine, on constate une amélioration dans l'état du malade.

Schottin a même attribué à la rétention de la créatine et de la créatinine dans le sang les accidents de l'urémie.

Dans les maladies nerveuses avec excitation, il y a également une plus grande quantité de créatinine éliminée.

Au contraire, dans les maladies nerveuses avec dépression, dans l'anémie, dans les cachexies, dans les affections amyotrophiques chroniques, dans les néphrites, dans le diabète sucré, et à la suite d'épanchements abondants dans les séreuses ou dans le tissu cellulaire, l'élimination de la créatinine est diminuée.

L'ictère serait sans influence.

ROLE PHYSIOLOGIQUE DE LA CRÉATININE

La créatinine de l'organisme provient de la créatine, substance qui se forme principalement aux dépens du tissu musculaire, sans que nous connaissions les termes intermédiaires du dédoublement de la fibre musculaire. D'après certains auteurs, la créatine et la créatinine seraient partiellement oxydées dans l'économie et transformées en urée (1). Munk a en effet observé que l'ingestion de créatine augmente, chez l'homme et chez le chien, les quantités d'urée et de créatinine éliminées par l'urine. D'autre part, d'après les expériences de Oppler, Munk, Perls et Zaleski, après l'extirpation des reins, la créatine s'accumulerait dans le muscle et l'urée dans le sang, ce qui donnerait à penser que la transformation de la créatine en urée aurait lieu dans le rein, fait que M. Ssubottin dit avoir vérifié en faisant digérer de la pulpe rénale avec une solution de créatine.

Mais tous les arguments cités en faveur de cette transformation sont infirmés par des expériences contradictoires de Voit, Meissner, Gscheidlen.

Nous avons essayé sur nous-même l'influence de la créatine ingérée en nature sur l'excrétion des substances azotées de l'urine, nous avons constaté une augmentation de la créatinine, à peu près correspondante à la créatine absorbée, mais *pas d'augmentation d'urée*. Voit et Meissner étaient arrivés aux mêmes résultats, quoique ce dernier auteur injectât directement dans les veines de la créatine et de la créatinine.

(1) Nous avons vu qu'on peut chimiquement transformer la créatine en méthylhydantoïne ou méthylglycolurée, qui représenterait l'un des termes d'oxydation intermédiaires entre la créatinine et l'urée.

Quoi qu'il en soit, il est certain qu'une partie au moins de la créatine est éliminée par l'urine, après avoir été transformée en créatinine. Les auteurs ne sont pas non plus d'accord sur l'endroit de l'économie où s'opère cette transformation ; elle aurait lieu, suivant les uns, dans le muscle lui-même, suivant d'autres, dans le sang, suivant d'autres enfin, dans le rein, où l'urine acide se forme aux dépens du sang alcalin.

M. Sarokow avait pensé que le travail musculaire présidait à la transformation de la créatine en créatinine. Cette opinion, contestée par Nawrocki, est cependant très vraisemblable ; on sait, en effet, que lorsque le muscle travaille, il devient acide, et que son acidité est due à l'acide lactique. Or, nous avons pu démontrer que l'acide lactique étendu, transforme *in vitro* la créatine en créatinine, au bout de quelques jours et à la température de 38°.

Pour cela, nous avons placé dans une étuve des solutions de créatine pure à 1/500 contenant diverses proportions d'acide lactique.

	Créatine à 1/500	Acide lactique à 1/5
Echantillons n° 1	80 cc.	2 cc.
— n° 2	80 cc.	4 cc.
— n° 3	80 cc.	8 cc.

Au bout de vingt-quatre heures, nous avons pu constater, à l'aide de la réaction de Weyl, que les trois échantillons renfermaient une faible quantité de créatinine. Cette quantité a augmenté pendant les jours suivants, ainsi que nous l'indiquait la réaction de Weyl, qui a donné, les troisième et quatrième jours surtout, une coloration rouge très manifeste.

La transformation de la créatine en créatinine dans le sang, est peu probable ; on sait, en effet, que, dans un milieu alcalin, c'est toujours la transformation inverse qui tend à se produire.

Les auteurs qui accordent au rein la propriété d'opérer la transformation, s'appuient surtout sur ce que, dans divers états pathologiques du rein, on observe une diminution de la créatinine éliminée par l'urine.

Nous avons essayé de faire digérer à 38° de la pulpe rénale de veau avec une solution de créatine pure (1); le liquide, qui ne donnait pas d'abord la réaction de Weyl, la donnait très manifestement après quarante-huit heures; mais comme il s'était formé, malgré nos précautions antiseptiques, un commencement de décomposition, nous ne concluons pas.

(1) On peut, en effet, se demander si la transformation en question, qui n'est en réalité qu'une déshydratation, ne s'opère pas par l'action d'un ferment soluble.

DEUXIÈME PARTIE

INFLUENCE DU TRAVAIL MUSCULAIRE SUR L'ÉLIMINATION DE LA CRÉATININE

Les auteurs qui ont étudié la question sont loin d'être d'accord. Hoffmann (1) a trouvé, en expérimentant sur lui-même, que l'activité musculaire n'avait aucune influence sur l'élimination de la créatinine ; d'après Voit, Meissner et Nawrocki, tout travail musculaire indépendant d'une transformation chimique du muscle n'est pas accompagné d'une augmentation de l'élimination de la créatinine ; au contraire, P. Grocco (2) déclare que le travail des muscles amène une augmentation très marquée de la créatinine dans les urines. Cet auteur a expérimenté sur six soldats ; il a dosé la créatinine éliminée pendant douze heures de marche, et celle qui a été excrétée le jour suivant, pendant une période de repos correspondante. Il cite, en outre, le cas d'un pauvre vagabond, qui, après une très longue traite, est recueilli plus mort que vif à l'hôpital de Pavie, et qui élimine le premier jour 1^g,5723 de créatinine ; les jours suivants, cette quantité décroît par le repos ; au bout de huit jours, elle n'est plus que de 0^g,8754. .

D'autre part Senator (3) a trouvé que dans le tétanos, où l'activité musculaire est poussée au dernier point, la créatinine augmente très notablement dans l'urine.

En présence d'opinions si divergentes, nous avons repris l'étude de la question, et pour nous placer dans les meilleures

(1) Hoffmann, *loc. cit.*

(2) P. Grocco, *loc. cit.*

(3) Ueber die Beschaffenheit des Harnes im Tetanus. Virchow's Archiv, T. XLVIII.

conditions, nous avons expérimenté sur nous-même (1).

Nos expériences ont été faites pendant le mois de mars, avril et mai, c'est-à-dire à une époque où la température de la journée est de 10, 15, 20°, et où les vents soufflent souvent dans nos pays. Comme l'exercice musculaire consistait le plus souvent en marches dans la campagne, l'élimination par la peau des substances contenues dans la sueur (eau, urée, créatinine) ne pouvait être évitée ; mais comme nous avons toujours trouvé une augmentation dans la quantité de créatinine éliminée par les urines sous l'influence du travail, la cause d'erreur signalée plus haut ne fait qu'affermir nos résultats, qui auraient été peut-être encore plus nets en expérimentant dans des conditions où l'excrétion sudorale eût été réduite à son minimum.

On sait que la créatinine éliminée par les urines provient de deux sources distinctes. Une partie de cette substance provient de l'alimentation, et varie avec la nature et la quantité des aliments ingérés ; une autre partie résulte du fonctionnement des organes, peut varier avec le degré d'activité des différentes fonctions, mais subsiste toujours. Il fallait donc, pour étudier les variations de l'une des parties rendre l'autre constante ; et pour cela nous nous sommes soumis à un régime alimentaire mixte absolument fixe. Chaque repas était composé d'aliments de même nature, en quantité exactement pesée et d'un même volume de boissons (2). Avant de commencer une expérience,

(1) 25 ans, taille 1 mèt. 70, poids 60 kil.

(2) Voici, comme exemple, la nature de notre alimentation pendant une série d'expériences.

Déjeuner du matin		Déjeuner de midi		Dîner	
Chocolat à l'eau	450 gr.	Pain	70 gr.	Pain.	80 gr.
Pain.	35 »	1 œuf.		Bouillon gras	150 cc.
		Mouton rôti . . .	90 gr.	Bœuf nature. . .	35 gr.
		Pommes de terre	140 gr.	Bœuf rôti . . .	85 gr.
		Fromage	20 gr.	Haricots	140 gr.
		Eau 2 }	600 cc.	Salade.	20 gr.
		Vin 1 }		Confiture . . .	50 gr.
				Eau 2 }	
				Vin 1 }	600 cc.

nous attendions pendant quelques jours que l'équilibre entre les *ingesta* et les *excréta* soit bien établi (1).

Les fèces, par où s'élimine une certaine quantité de créatinine, se sont également maintenues très régulières. Enfin, le nombre d'heures de sommeil a été aussi constant que possible pendant nos expériences.

PROCÉDÉS DE DOSAGE EMPLOYÉS

Nous nous sommes servi du procédé de Neubauer pour doser la créatinine, et nous avons suivi les conseils donnés par les différents auteurs sur l'application du procédé.

L'urée a été dosée dans nos expériences par le procédé d'Esbach ; l'urine était préalablement déféquée par un dixième de son volume de sous-acétate de plomb, puis filtrée. Le volume d'azote dégagé par 1 cc., 1 de ce liquide comparé au volume d'azote dégagé dans les mêmes conditions par 1 cc. d'une solution d'urée à 2 ‰ donnait la richesse en urée de l'urine essayée.

Quant à l'acide urique, il a été dosé par le procédé classique : précipitation de l'acide urique au moyen de l'acide chlorhydrique, pesée de l'acide urique précipité. Cette méthode directe est encore une de celles qui donnent les résultats les plus sûrs, quand elle est appliquée avec soin. 200 cc. d'urine filtrée étaient additionnés de 4 cc. d'acide chlorhydrique pur (2). On laissait la précipitation se faire dans un endroit frais

(1) Si la moyenne d'élimination de la créatinine varie d'une expérience à l'autre, c'est que toutes nos expériences n'ont pas été faites avec un même régime alimentaire.

(2) Une plus forte proportion d'acide rendrait la précipitation moins complète.

pendant trois jours, ainsi que le recommande Esbach (1). Les cristaux d'acide urique recueillis sur un filtre étaient *complètement* lavés avec 30 cc. d'eau distillée, desséchés, puis pesés avec toutes les caprécutions indiquées dans les traités d'analyse.

Ce procédé exige une quantité d'urine assez considérable. Dans les expériences où j'ai analysé séparément l'urine des divers moments de la journée, j'ai été obligé d'avoir recours à une autre méthode, celle de MM. Arthaud et Butte, qui permet d'opérer avec 20 cc. d'urine seulement. La méthode repose sur l'insolubilité de l'urate cuivreux. A 20 cc. d'urine on ajoute 5 cc. de carbonate de sodium au dixième pour précipiter les phosphates ; on filtre et on prélève 20 cc. du liquide filtré. On leur ajoute goutte à goutte le réactif suivant :

Sulfate de cuivre	1 g. 484
Hyposulfite de soude. . . .	20
Sel de Seignette.	40
Eau distillée jusqu'à. . . .	1 litre

dont un centimètre cube précipite 0 gr. 001 d'acide urique. Vers la fin de la précipitation on filtre une partie du liquide et on lui ajoute une goutte de réactif ; s'il se forme un précipité, on mélange les deux portions du liquide, on ajoute quelques gouttes de réactif, et par des essais successifs on arrive à préciser la fin de la précipitation.

Nous avons, à titre d'essai, dosé l'acide urique dans différentes urines par les deux méthodes ; les résultats n'ont pas été absolument concordants ; aussi, dans nos expériences, ne comparons-nous entre eux que des chiffres obtenus par la même méthode. La quantité trouvée par la méthode d'Arthaud

(1) Esbach, Procédés de dosage de l'acide urique. Bulletin de thérapeutique, 1877.

et Butte est en général un peu trop forte, mais les variations de cette quantité sont de même ordre.

Enfin l'azote total a été déterminé par le procédé de Kjeldahl, appliqué à l'urine par Pfluger et Bohland : 5 cc. d'urine sont additionnés de 10 cc. d'acide sulfurique pur et de 10 cc. d'acide sulfurique de Nordhausen et chauffés pendant une demi-heure environ vers 300°. Le liquide devient jaune clair ; on le laisse refroidir, on l'étend d'eau et on le fait bouillir avec un excès de lessive de soude ; l'azote se dégage à l'état d'ammoniaque ; cette ammoniaque est recueillie dans de l'acide sulfurique titré, et dosé volumétriquement à l'aide d'une liqueur titrée de potasse.

Expérience I

JOURS D'EXPÉRIENCE	QUANTITÉ D'URINE	URÉE	CRÉATI- NINE	ACIDE URIQUE	AZOTE TOTAL
1 ^{er} jour (repos)	1.800 ^{cc}	28.08	1.84740	»	14.811
2 ^e jour (repos)	1.645	29.77	1.4001	0.8484	14.048
3 ^e jour (Marche de 40 kil., répartie entre la ma- tinée, l'après-midi et la soirée.)	1.325	33.92	1.5923	0.530	16.69
4 ^e jour (repos)	1.430	35.89	1.3942	0.487	17
5 ^e jour (repos)	1.400	29.69	1.4190	0.461	16.66

Nous voyons que dans cette expérience la quantité de créatinine éliminée pendant le jour de marche est plus forte que celles qui correspondent aux jours de repos, dont la moyenne est 1 gr. 4218. La différence est de 0 gr. 1705 et

représente 0,12 ou environ $\frac{1}{8}$ de la quantité éliminée pendant la période de repos qui encadre le jour d'exercice musculaire.

L'urée a également augmenté pendant le jour de fatigue, et l'augmentation s'est même maintenue le jour suivant ; c'est là un phénomène sur lequel nous reviendrons, car nous l'avons constaté dans presque toutes nos expériences. Ce n'est pas que les muscles produisent du travail aux dépens des substances azotées, car il est prouvé aujourd'hui que ce sont les matières hydrocarbonées (graisses et hydrates de carbone) qui alimentent le muscle pendant qu'il travaille ; mais l'exercice musculaire active le jeu de toutes les grandes fonctions, comme la respiration, la circulation, etc., et favorise les combustions ralenties par la vie sédentaire. Il n'est pas étonnant que, si l'exercice a duré pendant tout un jour, son action se fasse sentir le jour suivant.

L'acide urique a également augmenté pendant le jour d'exercice de 0 gr. 053 sur 0 gr. 477, qui est la quantité moyenne éliminée pendant les jours de repos.

Quant à l'azote total, ses variations suivent assez régulièrement celles de l'urée, de la créatinine et de l'acide urique.

Expérience II

JOURS D'EXPÉRIENCE	QUANTITÉ	URÉE	CRÉATI- NINE	ACIDE URIQUE	AZOTE TOTAL
1 ^{er} jour (repos)	1.550 ^{cc}	28 ^g 50	1 ^g 4641	0 ^g 361	»
2 ^e jour (exercice)	1.460	38.91	1.5952	0.601	16 ^g 76
3 ^e jour (repos)	1.425	32.10	1.2788	0.562	16.36

L'expérience II a été instituée à peu près dans les mêmes conditions que la première, pour lui servir de vérification. L'augmentation de la créatinine pendant le jour de travail a été de 0 gr. 2238 sur 1 gr. 3714, moyenne des quantités éliminées pendant les jours de repos qui précèdent ou qui suivent. L'acide urique a aussi augmenté ; la quantité d'urée s'est élevée de 28 à 38 grammes, est redescendue le jour suivant, tout en restant supérieure à celle du 1^{er} jour.

Expérience III

JOURS D'EXPÉRIENCE	QUANTITÉ	URÉE	CRÉATININE	ACIDE URIQUE
1 ^{er} jour (repos)	1.500 ^{cc}	27 ^g	1 ^g 2759	0 ^g 448
2 ^e jour. (Marche de 20 kil. dans la journée).	1.410	28.9	1.4085	0.492
3 ^e journée (repos)	1.515	27.5	1.2901	0.452
4 ^e jour (repos)	1.600	26.8	1.2834	0.450

Les résultats fournis par l'expérience III sont absolument comparables à ceux que nous avons observés dans les deux précédentes.

Les résultats des trois expériences précédentes nous prouvent que la quantité de créatinine éliminée par les urines pendant les 24 heures augmente pendant les jours de travail musculaire. Mais ces jours-là sont toujours terminés par une

période de repos absolu, correspondant aux heures de sommeil. Nous nous sommes demandé si l'excès de créatinine était éliminé par les urines pendant ou après le travail, et pour répondre à la question nous avons, dans les trois expériences suivantes, dosé séparément la créatinine éliminée pendant la matinée de huit heures à midi et pendant le reste du jour. Les jours d'exercice, nous ne nous sommes soumis à un travail musculaire que pendant la matinée.

Expérience IV

JOURS D'EXPÉRIENCE	QUANTITÉ D'URINE	URÉE	CRÉATI- NINE	AZOTE TOTAL
1 ^{er} jour (repos)				
De 8 h. du matin à midi	215 ^{cc}	3 ⁵ 78	0 ⁸ 251	2 ⁸ 28
De midi à 8 h. du matin	1.050	24.2	1.061	12.06
	1.265	27.98	1.312	14.34
2 ^e jour (repos)				
De 8 h. du matin à midi	270	4.42	0.200	2.35
De midi à 8 h. du matin	1.100	23.91	1.132	12.16
	1.370	28.33	1.332	14.51
3 ^e jour (15 kilomètres le matin)				
De 8 h. du matin à midi	150	3.87	0.261	1.89
De midi à 8 h. du matin	1.190	25.94	1.276	13.32
	1.340	29.81	1.537	15.21
4 ^e jour (repos)				
Urines de tout le jour.	1.210	28.67	1.321	13.55

L'expérience IV nous montre que l'exercice musculaire correspondant à une marche de 15 kilomètres a été accompagné d'une augmentation de la quantité de créatinine éliminée par les urines. Cette augmentation est de 0 gr. 215 sur la moyenne des jours de repos ; mais une faible portion de cette quantité, 0 gr. 036 seulement, a été éliminée pendant la période de travail ; l'élimination de la plus grande partie a eu lieu pendant le repos qui a suivi le travail musculaire. L'urée a subi également une faible élévation, qui ne s'est pas maintenue le jour suivant, comme dans les expériences précédentes, car l'exercice musculaire a eu une durée relativement courte et a été pratiquée au commencement du jour d'expérience.

Expérience V

JOURS D'EXPÉRIENCE	QUANTITÉ D'URINE	URÉE	CRÉATI- NINE	AZOTE TOTAL
1 ^{er} jour (Repos) Urines de tout le jour	1.393	25.09	1.2609	13.93
2 ^e jour (25 km le matin) De 7 h. du matin à midi	280	6.112	0.3015	
De midi à 7 h. du matin	795	21.194	1.0701	
	1.075	27.306	1.3716	15.1
3 ^e jour (Repos) De 7 h. du matin à midi	245	4.90	0.2552	
De midi à 7 h. du matin	1.015	21.32	1.0178	
	1.260	26.22	1.2730	

L'expérience V, qui a été faite dans des conditions analogues à l'expérience IV, nous donne, sous le rapport des variations de l'urée et de la créatinine, des résultats semblables. L'élimination d'un excès de créatinine (0 gr. 1047), causée par le travail musculaire, s'est effectuée surtout pendant la période de repos qui a succédé à la période de travail.

Expérience VI

JOURS D'EXPÉRIENCE	QUANTITÉ D'URINE	URÉE	CRÉATI- NINE	ACIDE URIQUE	AZOTE TOTAL
1^{er} jour (exercice matin et soir)					
De 7 h. du matin à midi.	348	5.67	0.3280	0.180	»
De midi à 8 h. du soir. .	377	17.67	0.5031	0.283	»
De 8 h. du s. à 7 h. du m.	525	9.99	0.8890	0.288	»
	1.250	33.33	1.7201	0.751	17.9
2^e jour (repos)					
De 7 h. du matin à midi.	260	15.48	0.3733	0.130	»
De midi à 8 h. du soir. .	300	10.32	0.4471	0.177	»
De 8 h. du s. à 7 h. du m.	500	16.85	0.7316	0.218	»
	1.060	42.65	1.5520	0.525	21.48
3^e jour (repos)					
Urine de tout le jour. .	1.075	33.2	1.6190	»	»

Cette expérience a pour nous un intérêt tout particulier, car elle a été faite sur un de nos amis (1), que je tiens à remercier ici

(1) Age : 23 ans ; taille, 1^m,70 ; poids, 75 kilog.

d'avoir bien voulu se soumettre à nos exigences expérimentales.

De 7 heures du matin à midi, notre ami a fait une marche de 27 kilomètres; il s'est promené le reste de la journée. Nous nous hâtons de dire que nous avons constaté chez lui des variations de même nature que chez nous dans l'élimination par l'urine des diverses substances azotées. La quantité de créatinine excrétée s'est élevée à 4 gr. 7201 pendant le jour de travail musculaire, pour redescendre à 4 gr. 5855, moyenne des deux jours de repos suivants : la différence est 0 gr. 1346, c'est-à-dire $\frac{1}{13}$ environ de la quantité normalement émise par le sujet en expérience. Si on compare les quantités de créatinine éliminées aux divers moments de la journée pendant le jour de travail et le jour de repos, on remarque qu'elles sont à peu près égales de 7 heures du matin à 8 heures du soir (0 gr. 8204 au lieu de 0 gr. 8314) et que presque tout l'excès de créatinine dû à l'activité musculaire est excrété pendant la nuit du premier jour d'expérience, c'est-à-dire pendant la période de repos qui a immédiatement suivi la période de travail.

Mentionnons aussi l'augmentation d'acide urique (1) pendant le jour d'exercice musculaire et la notable élévation du chiffre de l'urée pendant le jour suivant.

Dans les expériences qui précèdent nous avons désigné par jours de repos les jours où nous faisons le moins d'exercice possible; mais nous étions obligé de nous rendre deux fois par jour au laboratoire pour y pratiquer nos dosages, en sorte que le travail musculaire, excessivement modéré ces jours-là,

(1) L'acide urique a été dosé dans cette expérience par le procédé d'Arthaud et Butte.

n'était cependant pas tout à fait nul. Nous avons étudié dans l'expérience VII l'action comparative de ce faible travail musculaire et du repos absolu sur l'élimination par l'urine des substances azotées. Le premier et le troisième jour d'expérience correspondent aux jours de repos des autres expériences ; le deuxième jour au contraire a été consacré au repos le plus complet sans toutefois garder le lit.

Expérience VII

JOURS D'EXPÉRIENCE	QUANTITÉ	URÉE	CRÉATI- NINE	ACIDE URIQUE	AZOTE TOTAL
1 ^{er} jour (travail musculaire modéré).	4.510 ^{cc}	26 ^g 88	1 ^g 3963	»	»
2 ^e jour (repos absolu)	4.835	28.02	1.2958	0 ^g 477	14 ^g 90
3 ^e jour (travail musculaire modéré)	4.410	26.50	1.4909	0.513	14.11

On voit que pendant le deuxième jour, bien que la quantité d'urine émise soit plus élevée, le chiffre de la créatinine s'est abaissé ; la diminution a été de 0 gr. 1478 sur 1 gr. 4436, moyenne des jours de travail musculaire modéré, soit environ 1/10 de cette valeur.

On remarquera que si on fait la moyenne des quantités de créatinine éliminées pendant le deuxième et le troisième jour, on trouve 1 gr. 3934, qui diffère peu de 1 gr. 3963, chiffre correspondant au premier jour ; l'abaissement de la créatinine pendant le repos absolu a été compensé le jour suivant. Enfin,

l'acide urique a légèrement diminué pendant le jour de repos absolu. Quant à l'augmentation d'urée, elle nous paraît due à la plus grande abondance de la diurèse ; elle prouve, dans tous les cas, que les variations de cette substance ne dépendent pas directement du travail musculaire, puisque la diminution ou l'exagération de l'activité des muscles peuvent agir de la même manière sur son élimination.

L'expérience VII nous montre donc que, pour comparer les jours de travail exagéré, de marche forcée à un jour de repos absolu, il faudra retrancher aux jours de repos relatif, qui nous ont servi de termes intermédiaires, la quantité de créatinine excrétée due au travail modéré qui a été effectué ces jours-là.

L'influence du travail musculaire ressort donc très nettement des sept expériences précédentes et peut s'énoncer de la façon suivante :

1° *Le travail musculaire augmente la quantité de créatinine éliminée par l'urine ;*

2° *L'excès de créatinine s'élimine surtout pendant la période de repos qui suit la période du travail ;*

3° *Les mêmes variations s'observent pour l'acide urique.*

Toutefois nous devons ajouter que nous n'avons pas constaté une proportionnalité bien nette entre le degré du travail musculaire et l'excès de créatinine éliminé.

Il n'y a pas eu toujours un rapport simple entre l'augmentation de la créatinine et celle de l'acide urique sous l'influence de l'activité musculaire.

On pourrait nous objecter que la créatinine étant un des déchets de l'oxydation des albuminoïdes, les cendres, en quelque sorte, de leur combustion, il n'est pas étonnant de constater une augmentation de créatinine éliminée, du moment que, dans chacune de nos expériences, il y a eu une élévation du

chiffre de l'urée (1) excrétée pendant les jours de travail musculaire. Mais cette objection tombe d'elle-même devant les arguments suivants : d'abord, le rapport entre la créatinine et l'urée (qui est de $1/20$ en moyenne pour nous-même, faisant usage d'une nourriture mixte) ne reste pas constant les jours de marche. Ce rapport a été trouvé tantôt inférieur, tantôt égal, tantôt supérieur à celui des jours de repos. En second lieu, dans plusieurs de nos expériences, l'élévation de l'urée s'est maintenue le lendemain du jour de marche, tandis que l'augmentation de la créatinine n'a jamais porté que sur le jour de travail musculaire. Le fait est absolument concluant.

D'ailleurs on sait que la créatinine urinaire provient de l'hydratation de la créatine et que la proportion de créatine augmente dans les muscles qui travaillent. Cette créatine avec l'acide urique et les urates représente les principaux déchets, non des combustions qui se passent dans le muscle, mais du muscle lui-même qui s'use partiellement. Lagrange (2) a montré

(1) Dans tous les cas, on ne peut plus admettre que l'augmentation de l'urée, qu'on peut observer dans certains cas sous l'influence du travail musculaire, est due à une combustion plus avancée des substances azotées incomplètement oxydées, éliminées normalement par l'urine, puisque ces substances, telles que l'acide urique et la créatinine, sont excrétées en plus grande quantité à la suite de l'exercice musculaire.

(2) Physiologie des exercices du corps. — Lagrange se fie seulement à l'apparition des sédiments uratiques dans l'urine par suite de son refroidissement pour conclure à l'augmentation de l'acide urique et des urates éliminés. Nous avons eu maintes fois l'occasion de constater une élévation de la quantité de ces substances dans l'urine, sans que l'urine ait présenté le moindre trouble par son refroidissement. D'autre part, nous n'avons trouvé que 0 gr. 740 d'acide urique par litre, dans une urine ayant fourni par refroidissement des sédiments uratiques très abondants.

que le muscle ne se débarrasse de ses déchets et ne répare l'usure de sa substance que pendant le repos qui suit le travail; il accorde à la présence de l'acide urique et des urates dans l'économie une part prépondérante dans le phénomène de la fatigue et il fait nettement ressortir que les sédiments uratiques, causés dans certaines conditions par le travail musculaire, n'apparaissent que dans l'urine émise trois heures au moins après la cessation du travail. On voit donc que l'élimination de la créatinine est soumise aux mêmes lois que celle de l'acide urique et des urates, et que la présence de créatine ou de créatinine en excès dans le muscle ou dans le sang peut également intervenir dans la production de la fatigue.

Si nous considérons la fatigue comme une auto-intoxication par les déchets du muscle qui a travaillé, tels que l'acide urique, les urates et la créatinine, nous sommes en droit de nous demander quelle est l'influence exercée sur l'élimination de ces corps par les substances qu'on a préconisées pour combattre ou tout au moins pour prévenir la fatigue. On peut en effet, *à priori*, expliquer l'action des antidépériteurs de trois façons: en admettant qu'ils diminuent la production des déchets, qu'ils facilitent l'élimination de ces déchets une fois formés, ou enfin qu'ils agissent sur le système nerveux, ce dernier mécanisme devant échapper aux investigations du chimiste.

Nous avons expérimenté sur la noix de kola, en nous servant d'une préparation qu'on trouve dans le commerce sous le nom de rations accélératrices condensées du D^r Heckel. On sait que la noix de kola augmente la quantité de l'urine en lui communiquant une teinte jaune verdâtre et qu'elle élève le chiffre de l'urée; il était donc intéressant de savoir si à cette augmentation de l'urée correspondait une diminution des substances azotées incomplètement oxydées comme l'acide urique et la créatinine. Nous avons commencé par étudier l'influence de la kola sur l'homme à l'état de repos pour pouvoir la com-

parer à l'action exercée par les mêmes doses sur l'individu pendant qu'il fournit du travail musculaire.

Expérience VIII

JOURS D'EXPÉRIENCE	QUANTITÉ	URÉE	CRÉATININE	ACIDE URIQUE
1 ^{er} jour. (repos)	1.260 ^{cc}	26 ^g 22	1 ^g 2730	0 ^g 838
2 ^e jour. (repos) (Ingestion de biscuits à la kola)	1.350	28	1.1956	0.843

Nous sommes resté au repos ou du moins nous avons produit un travail musculaire très faible, le même pendant les deux jours de l'expérience VIII. Pendant le deuxième jour, nous avons mangé huit biscuits d'heure en heure. Leur action a été d'augmenter la quantité d'urine et l'urée ; l'acide urique est resté sensiblement constant, la créatinine a subi une faible diminution, 0 gr. 0774, qui ne suffit pas à expliquer l'augmentation de l'urée. On peut d'ailleurs trouver dans nos expériences précédentes des différences de cette nature entre des jours de repos consécutifs. Aussi pouvons-nous dire que l'action exercée par la kola à l'état de repos sur l'excrétion de l'acide urique et de la créatinine est des plus faibles, si elle n'est pas nulle.

Dans les deux expériences suivantes nous avons pris la même dose de kola pendant la durée de la marche à intervalles aussi réguliers que possible.

Expérience IX

JOURS D'EXPÉRIENCE	QUANTITÉ	URÉE	CRÉATI- NINE	ACIDE URIQUE	AZOTE TOTAL
1 ^{er} jour (Repos)	1.210 ^{cc}	24.95	1.83455	0.8193	14.856
2 ^e jour (Repos)	1.470	24.72	1.2920	0.316	14.20
3 ^e jour (Exercice, marche et canotage)	1.535	26.25	1.4613	0.468	15.25
4 ^e jour (Repos)	1.200	28.80	1.3200	0.322	15.81
5 ^e jour (Repos)	1.393	25.09	1.2609	0.351	13.93

Expérience X

JOURS D'EXPÉRIENCE	QUANTITÉ D'URINE	URÉE	CRÉATI- NINE	ACIDE URIQUE	AZOTE TOTAL
1 ^{er} jour (Repos)	1.500 ^{cc}	24.5	1.82885	0.8330	13.823
2 ^e jour (marche de 25 kil. répartie entre le matin, l'après-midi et la soirée.)	1.560	26.86	1.5008	0.468	14.41
3 ^e jour (Repos)	1.280	32.0	1.3235	0.460	»

En examinant attentivement les résultats de ces deux expériences, on est frappé de leur concordance avec ceux des

expériences précédentes. Les variations de l'urée, de l'acide urique et de la créatinine se sont produites dans le même sens et avec une valeur relative à peu près équivalente. Ainsi, l'augmentation de la créatinine a été de 0 gr. 1570 pour l'expérience IX^e et de 0 gr. 1948 pour la X^e ; on voit que ces chiffres sont compris entre ceux que nous avons obtenus dans nos premières expériences sans faire usage de biscuits à la kola. Même remarque à faire pour les variations de l'acide urique. Quant à l'urée, nous retrouvons dans son élimination les mêmes particularités que nous avons signalées à propos de l'expérience I.

Nous sommes donc obligé de conclure que si la noix de kola diminue la fatigue, ce que nous avons constaté d'ailleurs dans nos marches, ce n'est pas en diminuant la production des déchets du muscle ou en facilitant leur élimination (1), mais probablement en agissant d'une façon spéciale sur le système nerveux. Ce n'est d'ailleurs que par ce mécanisme qu'on peut expliquer la diminution momentanée de la faim, qu'elle produit en même temps que la diminution de la fatigue, par une sorte d'anesthésie de l'organe ou de l'ensemble des organes qui nous donnent le sentiment de la faim.

Des expériences d'Hoffmann prouvent également que le café et le thé n'ont pas d'action sur l'élimination de la créatinine en temps de repos ; il est probable qu'il en est de même en temps de travail musculaire, car le mode d'action de ces substances est analogue à celui de la kola. Toutefois, le fait serait intéressant à vérifier.

(1) En analysant séparément les urines émises pendant la marche et pendant le repos, nous nous sommes rendu compte que la noix de kola n'avait aucune influence sur le mode d'élimination de l'excès de créatinine. C'est toujours après le travail que la plus grande partie de cette quantité est excrétée.

INFLUENCE DE LA QUANTITÉ D'URINE SUR L'ÉLIMINATION DE LA CRÉATININE

Ayant observé dans plusieurs de nos expériences une diminution de la quantité d'urine pendant les jours de marche, nous nous sommes demandé s'il n'y aurait pas là un obstacle à l'excrétion d'un plus grand excès de créatinine ; la plupart des auteurs admettent en effet que la créatinine prend naissance dans le rein. Nous avons été ainsi amené à chercher s'il n'y a pas un certain rapport entre la quantité de créatinine éliminée et la quantité d'urine émise.

Nous avons d'abord essayé l'azotate de potasse pour provoquer une diurèse plus abondante ; 4 grammes de ce sel, dissous dans 80 grammes d'eau, ont été ingérés en 4 fois, à une demi-heure d'intervalle. L'augmentation moyenne de l'urine sur les jours précédents ou suivants a été de 600 cc. environ.

Expérience XI

JOURS D'EXPÉRIENCE	QUANTITÉ	DENSITÉ	URÉE	CRÉATI- NINE	ACIDE URIQUE	P ² O ⁵ TOTAL	CHLORU- RES
1 ^{er} jour	1.160 ^{cc}	1.023	26.3	1.3746	0.401	2.20	11.36
2 ^e jour.	1.260	1.022	26.7	1.3608	0.472	2.27	11.59
3 ^e jour. (Ingestion de 4 gr. de nitrate de po- tasse.)	1.685	1.018	29.72	1.4240	0.547	2.7	12.63
4 ^e jour. (Ingestion de 4 gr. de nitrate de po- tasse.)	1.865	1.018	29.8	1.3819	0.643	2.61	13.98
5 ^e jour.	1.110	1.021	27.9	1.4541	0.444	2.44	7.77

L'augmentation de la créatinine a été insignifiante, nullement proportionnelle à celle de l'urine ; elle a été de 0 gr. 0067 sur la moyenne des jours où il n'a pas été ingéré de nitrate de potasse. L'acide urique et l'urée (1) ont augmenté au contraire d'une manière plus sensible. La quantité de chlorures éliminée s'est également élevée, ce qui est admis par tous les auteurs ; quant à l'acide phosphorique, il est resté constant.

Dans une autre expérience, nous avons augmenté la quantité d'urine émise en ingérant 4 grammes de salicylate de soude ; nous avons voulu vérifier ainsi l'expérience précédente et nous rendre compte, en même temps, si l'acide salicylique, qui facilite l'entraînement des déchets de l'organisme, portait en particulier son action sur la créatinine.

Expérience XII

JOURS D'EXPÉRIENCE	QUANTITÉ D'URINE	URÉE	CRÉATI- NINE	ACIDE URIQUE	AZOTE TOTAL
1 ^{er} jour	1.120 ^{cc}	29.22	1.3329	0.448	13.721
2 ^e jour	1.740	27.18	1.3441	0.948	15.103
Ingestion de 4 gr. de salicylate de soude					
3 ^e jour	1.210	24.95	1.3455	0.193	14.568
4 ^e jour	1.470	24.72	1.2920	0.316	14.200

(1) Jovitzu Demetri a trouvé une diminution de l'urée dans l'urine sous l'influence du nitrate de potasse (Th. de Paris, 1871). Les expériences de M. le professeur Mairet concilient les deux opinions, car cet auteur a trouvé que l'urée était tantôt augmentée, tantôt diminuée après l'ingestion du nitrate de potasse. (*Montpellier médical*).

Nous avons observé une constance remarquable dans l'élimination de la créatinine, surtout pendant les trois premiers jours de l'expérience ; et cependant le salicylate de soude a produit sur nous les effets qu'on lui reconnaît généralement sur l'homme sain (1) : augmentation de l'azote total et de l'acide urique, légère diminution de l'urée.

Nous avons également étudié l'action de l'eau sur l'excrétion de la créatinine. L'eau n'a pas eu sur nous une action diurétique à proprement parler ; c'est à peine si l'augmentation de l'urine correspond à la quantité de liquide ingéré.

Expérience XIII

JOURS D'EXPÉRIENCE	QUANTITÉ	DENSITÉ	URÉE	CRÉATININE
1 ^{er} jour. (régime ordinaire)	1.820 ^{cc}	1.0160	27 ^g 70	1 ^g 3917
2 ^e jour. (même régime + 1200 gr. d'eau)	2.770	1.0104	30.47	1.4404
3 ^e jour. (même régime + 1000 gr. d'eau)	2.570	1.0106	32.12	1.3150
4 ^e jour. (régime ordinaire)	1.775	1.0162	25.38	1.3019

Quoi qu'il en soit, malgré l'abondance de la diurèse du deuxième et du troisième jour de l'expérience, la créatinine

(1) Salomé (Wien med. Jahrb.).

éliminée n'a subi qu'une légère augmentation, 0 gr. 0309 en moyenne, et encore la différence a-t-elle porté surtout sur le premier jour d'administration de l'eau. Nous avons constaté cependant l'augmentation de l'urée, signalée par plusieurs auteurs, surtout pendant les premiers jours où l'eau est ingérée.

Les trois expériences précédentes nous montrent donc que, chez l'homme sain, les variations de volume de l'urine et par suite de sa concentration, ne changent pas sensiblement la quantité de créatinine éliminée pendant un temps donné, et que, lorsque pendant les jours de marche nous avons constaté une légère diminution de la quantité d'urine, l'élimination de la créatinine n'a été nullement influencée. Au contraire, la composition du sang qui arrive au rein a une influence capitale, ainsi qu'il nous paraît ressortir de notre dernière expérience.

Expérience XIV

JOURS D'EXPÉRIENCE	QUANTITÉ D'URINE	CRÉATININE
1 ^{er} jour (repos)		
de 8 h. du m. à 3 h. du s. .	675 ^{cc}	0g4214
de 3 h. du s. à 8 h. du m. .	1.070	1.0019
	1.745	1.4233
2 ^{me} jour (Marche de 12 kil. et ingestion d'un litre d'eau entre		
8 h. du m. te 3 h. du s. . . .	975 ^{cc}	0g4284
de 3 h. du s. et 8 h. du m. .	1.070	1.0855
(repos)	2.045	1.5139

En comparant les deux jours d'expérience, nous voyons que l'ingestion d'un litre d'eau a eu simplement pour effet d'augmenter la quantité d'urine émise le second jour entre 8 heures du matin et 3 heures du soir. Or, pendant cette période, malgré la diurèse plus abondante et le travail musculaire accompli, la créatinine est restée sensiblement égale à celle du jour précédent, consacré au repos ; au contraire, de trois heures du soir au lendemain huit heures, bien que la quantité d'urine émise ait été exactement la même pour les deux jours d'expérience, ainsi que le degré d'activité musculaire, nous constatons une augmentation de la créatinine pendant le second jour. Cette expérience nous paraît résumer tout ce que les précédentes démontrent ; c'est-à-dire que par l'activité musculaire il y a formation d'une plus grande quantité de déchets (créatine, créatinine, etc.) dont le muscle est débarrassé par le sang, après la cessation du travail, et qui apparaissent alors dans les urines ; en outre, cette dernière expérience montre bien que l'augmentation de l'urine a une influence à peu près nulle sur celle de la créatinine.

CONCLUSIONS

Dans ce travail, nous croyons avoir démontré les faits suivants :

1° Le travail musculaire augmente la quantité de créatinine éliminée par les urines.

2° L'excès de créatinine est éliminée surtout après la cessation du travail.

3° Le travail musculaire est toujours suivi d'une élimination plus abondante d'acide urique.

4° L'urée augmente généralement à la suite du travail, sans qu'il y ait pour cela influence directe de l'activité des muscles sur l'élimination de l'urée.

5° Les variations des substances azotées de l'urine (*créatinine, acide urique, urée*), sous l'influence du travail musculaire, ne sont altérées, ni dans leur grandeur, ni dans leur rapport, par l'ingestion d'antidéperditeurs, tels que les préparations à la noix de kola, pendant le travail.

6° L'ingestion d'eau n'augmente pas la créatinine ; il en est de même pour le nitrate de potasse et le salicylate de soude administrés aux doses moyennes (4 gr.)

7° Les procédés cliniques de dosage de la créatinine indiqués jusqu'à présent, basés sur la précipitation de la créatinine dans l'urine même par le chlorure de zinc, sont à rejeter absolument.

VU PERMIS D'IMPRIMER :

Montpellier, le 13 juin 1891.
Le Recteur de l'Académie,
H. GÉRARD.

VU ET APPROUVÉ :

Montpellier, le 12 juin 1891
Le Doyen,
A. CASTAN.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette École, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure, au nom de l'Être suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent, et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !
